

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/19991 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/22**, 9/52

[FR/FR]; 144 Chemin du Brinchet, 38330 Saint-Nazaire
les Eymes (FR).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09042

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. August 2001 (04.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 44 299.4 7. September 2000 (07.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **RÖHM GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Kirschenallee,
64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BECKERT, Thomas**
[DE/DE]; Carlo-Mierendorff-Strasse 36, 64297 Darmstadt
(DE). **BRIAND, Laetitia** [FR/FR]; 8, rue Antoine Pinay,
F-94490 Ormesson sur Marne (FR). **BERGMANN, Gün-
ter** [DE/DE]; Auf den Trieb 6, 63538 Gross-Krotzenburg
(DE). **ASSMUS, Manfred** [DE/DE]; Erbsengasse 9,
64404 Bickenbach (DE). **WOUESSIDIJEWE, Denis**

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MULTIPARTICULATE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM AND A METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(54) Bezeichnung: MULTIPARTIKULÄRE ARZNEIFORM UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a multiparticulate pharmaceutical dosage form, produced from particles compressed with conventional binding agents. Said particles contain a pharmaceutical active ingredient and are covered with a gastric-juice resistant coating consisting of a (meth)acrylate copolymer that comprises 40 to 60 wt.-% methacryl acid and 60 to 40 wt.-% ethylacrylate. Said dosage form is characterized in that the coating contains more than 15 and up to 50 wt.-% of the plasticizer propylene glycol in relation to the (meth)acrylate copolymer and that the particle fraction of the pharmaceutical dosage form constitutes 35-90 wt.-% for an application quantity of the coating in excess of 15 and up to 38 wt.-% in relation to the particle weight. The invention also relates to the production method and to the corresponding use of propylene glycol as a plasticizer.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine multipartikuläre Arzneiform hergestellt aus mit üblichen Bindemitteln verpressten Partikeln, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten und mit einem magensaftresistenten Überzug aus einem (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 60 Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat überzogen sind, dadurch gekennzeichnet, dass im Überzug mehr als 15 und bis zu 50 Gew.-% des Weichmachers Propylenglykol bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymer enthalten sind und der Partikelanteil der Arzneiform 35-90 Gew.-% bei einer Auftragsmenge des von mehr als 15 und bis zu 38 Gew.-% bezogen auf das Partikelgewicht beträgt. Die Erfindung betrifft weiterhin das Herstellungsverfahren und die entsprechende Verwendung von Propylenglykol als Weichmacher.



WO 02/19991 A1

Multipartikuläre Arzneiform und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft eine multipartikuläre Arzneiform und ein Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie die vorteilhafte Verwendung des Weichmachers Propylenglykol.

Stand der Technik

EP 088 951 beschreibt ein Verfahren zum Überziehen von Arzneiformen mittels eines in Wasser dispergierten Überzugsmittels. Als Überzugsmittel werden unter anderem magensaftresistente (Meth)acrylat Copolymere eingesetzt, die einen überzogenen Wirkstoff erst im alkalischen Darmbereich freisetzen. Die Freisetzungsscharakteristik ist dabei stark von der Monomerzusammensetzung der jeweiligen Copolymere abhängig. Unter anderen werden in EP 088 951 auch (Meth)acrylat Copolymere aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat (EUDRAGIT® L100-55) beschrieben.

Multipartikuläre Arzneiformen, die durch Verpressen eines Bindemittels mit wirkstoffhaltigen, mit magensaftresistenten (Meth)acrylat Copolymeren überzogenen Pellets erhalten werden, sind aus *Beckert et al.* (1996), „Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets,, *International Journal of Pharmaceutics* 143, S. 13 - 23, bekannt. Als problematisch erweist sich bei der Herstellung von multipartikulären Arzneiformen insbesondere der Vorgang des Verpressens, da hier hohe mechanische Belastungen auf die überzogenen Pellets einwirken. Dies ist umso problematischer wenn für die magensaftresistenten Pelletüberzüge (Meth)acrylat Copolymere mit vergleichsweise geringer Filmflexibilität eingesetzt werden sollen. Pelletüberzüge aus (Meth)acrylat Copolymeren aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat (EUDRAGIT® L100-55) mit Reißdehnungswerten von weniger als 5 % trotz Zusatz von 10 Gew.-% Triethylcitrat neigen gemäß *Beckert et al.* beim Verpressen zur Rißbildung. Durch solche Risse in den Pellets kann Wirkstoff aus den verpreßten Dosiereinheiten unerwünschterweise

bereits im Magen freigesetzt werden, so daß die eigentliche Magensaftresistenz dieses Copolymers nicht mehr zum Tragen kommen kann.

Der Firmenprospekt der Firma BASF „Kollicoat® Who can resist ?„ (1999) beschreibt magensaftresistente Copolymere zur Verwendung als Binde- und Überzugsmittel für Arzneiformen. Die darin genannten Produkte Kollicoat® MAE 30 DP bzw. Kollicoat® MAE 100 P werden als Copolymere aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat beschrieben. Für das Überziehen von Pellets und Kristallen im Bereich von 0,5 bis 3,0 mm werden 10 bis 30-%ige Überzüge empfohlen. Zur Verbesserung der Flexibilität der erhaltenen Überzugsfilme werden Weichmacher in Konzentrationen von 10 bis 25 Gew.-% empfohlen. Genannt werden 1,2 Propylenglykol, Triethylcitrat, Polyethylenglykole und Triacetin. In einem Beispiel werden 15 Gew.-% Propylenglykol bezogen auf Copolymer-Trockensubstanz aufgeführt. Angaben über die Verarbeitung von überzogenen Partikeln zu multipartikulären Arzneiformen sind nicht enthalten.

WO 96/01624 beschreibt die Herstellung von multipartikulären Arzneiformen für Protonenpumpen-Inhibitor-Wirkstoffe. Zum Überziehen der wirkstoffhaltigen Partikel wird dabei unter anderem ein (Meth)acrylat Copolymer aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat (EUDRAGIT® L100-55) in Kombination mit Weichmachern, insbesondere Triethylcitrat in Konzentrationen von 30 Gew.-%, eingesetzt. Propylenglykol wird nicht erwähnt. Mit Ausnahme eines Beispiels betragen die Auftragsmengen der Überzüge mindestens 40 Gew.-%. In Beispiel 15 wird mit ca. 20 Gew.-% eine niedrige Auftragsmenge gewählt, dies scheint jedoch nur möglich, weil der Pelletanteil in der Arzneiform mit ca. 23 Gew.-% ebenfalls gering gewählt ist, so daß die mechanische Belastung der Pellets beim Verpressen gering bleibt.

Aufgabe und Lösung

Multipartikuläre Arzneiformen bieten generell den Vorteil hoher Dosiersicherheit, da herstellungsbedingte Schwankungen bei den Überzugsdicken durch die Vielzahl der Einzelpartikel gemittelt und so statistisch ausgeglichen werden. Weiterhin ist man stets bestrebt, den Anteil von Stoffen, die einem pharmazeutischen Wirkstoff bei der Formulierung von Arzneimitteln hinzugefügt werden, gering zu halten und insbesondere den menschlichen Organismus nicht unnötig zu belasten.

Der Vorteil hoher Dosiersicherheit von multipartikulären Arzneiformen verlangt, daß die Überzugsschichten der enthaltenen Partikel bei der Herstellung durch Verpressen nicht beschädigt werden. Um dies mit einiger Sicherheit gewährleisten zu können, muß man entweder vergleichsweise dicke Überzugsschichten auftragen oder aber den Partikelanteil der Arzneiformen reduzieren. Dicke Überzugsschichten erhöhen dabei die mechanische Belastbarkeit der Partikel. Geringere Partikelanteile reduzieren dagegen die Wahrscheinlichkeit, daß Partikel während des Verpreßvorgangs aufeinandertreffen und sich so gegenseitig mechanisch beschädigen, da diese vom höheren Anteil an Bindemittel dann besser voneinander isoliert werden.

(Meth)acrylat Copolymere aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat (Typ EUDRAGIT® L100-55) sind für viele Anwendungen als Überzugs- und Bindemittel für magensaftresistente Arzneiformen gut geeignet. Wegen der hohen Sprödigkeit dieses Copolymer-Typs werden gemäß WO 96/01624, bei der Anwendung in multipartikulären Arzneiformen entweder Auftragsmengen von mindestens 40 Gew.-% oder eine Kombination aus geringer Auftragsmenge und gleichzeitig verringertem Partikelanteil gewählt. Beide Varianten stellen letztlich einen Kompromiß dar, da sie der generellen Forderung nach Reduzierung des Anteils an Hilfsstoffen bei Arzneiformen zuwiderlaufen.

Es wurde als Aufgabe gesehen, eine multipartikuläre Arzneiform bereitzustellen, die Verwendung von (Meth)acrylat Copolymere des Typs aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat bei geringen Überzugauftragsmengen und gleichzeitig hohen Partikelanteilen zuläßt.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine

multipartikuläre Arzneiform, hergestellt aus mit üblichen Bindemitteln verpreßten Partikeln, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten und mit einem magensaftresistenten Überzug aus einem (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat überzogen sind,

dadurch gekennzeichnet,

daß im Überzug mehr als 15 bis zu 50 Gew.-% des Weichmachers Propylenglykol bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymer enthalten sind und der Partikelanteil der Arzneiform 35 - 90 Gew.-% bei einer Auftragsmenge des Überzugs von mehr als 15 und bis zu 38 Gew.-% bezogen auf das Partikelgewicht beträgt.

Es war nicht vorhersehbar, daß die Aufgabe durch die Verwendung des Weichmachers Propylenglykol gelöst werden konnte. Zwar ist die Verwendung dieses speziellen Weichmachers im Kombination mit dem genannten Copolymertyp bekannt, es gibt jedoch keinen Hinweis auf die vorteilhafte Wirkung im Zusammenhang mit multipartikulären Arzneiformen. Ein weiterer unerwarteter Vorteil besteht darin, daß die Weichmachermenge gegenüber den Beispielen der WO 96/01624 in einer bevorzugten Ausführungsform deutlich reduziert werden kann.

Ausführung der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine multipartikuläre Arzneiform, hergestellt aus mit üblichen Bindemitteln verpreßten Partikeln, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten und mit einem magensaftresistenten Überzug aus einem (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat überzogen sind, wobei im Überzug mehr als 15 und bis zu 50, insbesondere 16 bis 28, besonders bevorzugt 17 bis 23 Gew.-% des Weichmachers Propylenglykol bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymer enthalten sind und der Partikelanteil der Arzneiform 35 - 90, besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.-% bei einer Auftragsmenge des Überzugs von mehr als 15 und bis zu 38, besonders bevorzugt von 18 bis 36, insbesondere von 20 bis 30 Gew.-% bezogen auf das Partikelgewicht beträgt.

Die multipartikuläre Arzneiform kann den Wirkstoff im Innern der überzogenen Partikel in Form Wirkstoffkristallen oder in Form von mit dem pharmazeutischen Wirkstoff überzogenen Pellets enthalten.

Die multipartikuläre Arzneiform kann z.B. Wirkstoffe aus den Wirkstoffklassen Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Antagonisten, Antirheumatika, Schmerzmittel Proteine, Antigene, Antikörper und/oder Hormone enthalten.

Es können z. B. die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Omeprazol, Omeprazol-Salze, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Enzyme, insbesondere die Enzyme Bromelain, Pankreatin oder Trypsin, Lithium, Rutosid, Valproinsäure, ZnOrotat, 5-Aminosalicylsäure, Aspartat, Knoblauch, Bisacodyl, Natriumfluorid, Sulfasalazin, Budenosid, Pflanzenextrakte oder Antibiotika können enthalten sein.

Die Erfindung betrifft auch das entsprechende Verfahren zur Herstellung von multipartikulären Arzneiformen durch Verpressen von pharmazeutisch üblichen Bindemitteln zusammen mit wirkstoffhaltigen Partikeln, die mit einem magensaftresistenten (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 60, Gew.-%

Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat überzogen sind dadurch gekennzeichnet, daß man dem Überzug mehr als 15 und bis 50, insbesondere 16 bis 28, besonders bevorzugt 17 bis 23 Gew.-% des Weichmachers Propylenglykol bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymer zusetzt, den Partikelanteil der Arzneiform 35 - 90 Gew.-%, besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.-% einstellt bei einer Auftragsmenge des Überzugs von mehr als 15 und bis zu 38, besonders bevorzugt von 18 bis 36, insbesondere von 20 bis 30 Gew.-% bezogen auf das Partikelgewicht einstellt.

Die Verwendung des Weichmachers Propylenglykol in einer Menge von über 15 bis 50, insbesondere 16 bis 28, besonders bevorzugt 17 bis 23 Gew.-% in Kombination mit einem (Meth)acrylat-Copolymer, aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat zur Herstellung einer wirkstoffhaltigen, multipartikulären Arzneiform mit einem Partikelanteil von 35 - 90 besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.-%, bei einer Auftragsmenge des Überzugs von mehr als 15 und bis zu 38, besonders bevorzugt von 18 bis 36, insbesondere von 20 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Partikelgewicht ist ein wesentliches Element der Erfindung.

(Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% und 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typ EUDRAGIT® L100-55: 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat) sind handelsüblich z. B. als 30-ige Dispersionen erhältlich und hinlänglich bekannt. Die Herstellung und Verarbeitung durch Sprühauftrag ist z. B. in EP 088 951 beschrieben.

Die Herstellung von multipartikulären Arzneiformen durch Verpressen eines pharmazeutisch üblichen Bindemittels mit wirkstoffhaltigen Partikeln ist z. B. *Beckert et al.* (1996), „Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets,, *International Journal of Pharmaceutics* 143, S. 13 - 23, und in WO 96/01624 ausführlich beschrieben.

Wirkstoffhaltige Pellets können hergestellt werden indem man mittels eines Layeringprozesses Wirkstoff aufbringt. Dazu wird Wirkstoff gemeinsam mit

weiteren Hilfsstoffen (Trennmittel, ggf. Weichmacher) homogenisiert und in einem Bindemittel (z.B. EUDRAGIT L 30 D-55) gelöst oder suspendiert. Mittels eines Wirbelschichtverfahrens kann die Flüssigkeit auf Placebopellets oder sonstige geeignete Trägermaterialien aufgebracht werden, wobei das Lösungs- oder Suspendiermittel verdunstet wird (Literatur: *International Journal of Pharmaceutics* 143, S. 13 - 23). Nach dem Herstellverfahren kann sich ein Trocknungsschritt anschließen. Der Wirkstoff kann in mehreren Schichten aufgebracht werden.

Einige Wirkstoffe, z. B. Acetylsalicylsäure, sind in Form von Wirkstoffkristallen handelsüblich und können in dieser Form anstelle von wirkstoffhaltigen Pellets eingesetzt werden.

Filmüberzüge auf wirkstoffhaltige Pellets werden üblicherweise in Wirbelschichtgeräten aufgebracht. Rezepturbeispiele sind in dieser Anmeldung erwähnt. Filmbildner werden üblicherweise mit Weichmacher und Trennmittel nach einem geeigneten Verfahren gemischt. Hierbei können die Filmbildner als Lösung oder Suspension vorliegen. Die Hilfsstoffe für die Filmbildung können ebenfalls gelöst oder suspendiert sein. Organische oder wässrige Löse- oder Dispergiermittel können verwendet werden. Zur Stabilisierung der Dispersion können zusätzlich Stabilisatoren verwendet werden (Beispiel: Tween 80 oder andere geeignete Emulgatoren bzw. Stabilisatoren).

Beispiele für Trennmittel sind Glycerolmonostearat oder andere geeignete Fettsäurederivate, Kieselsäurederivate oder Talkum. Beispiele für Weichmacher sind Propylenglykol, Phthalate, Polyethylenglykole, Sebacate oder Citrate, sowie andere in der Literatur erwähnte Substanzen.

Zwischen wirkstoffhaltiger und magensaftresistenter Schicht kann eine trennende Schicht aufgebracht sein, die der Trennung von Wirkstoff und Überzugsmaterial zum Zwecke der Verhinderung von Interaktionen dient. Diese Schicht kann aus inerten Filmbildnern (z.B. HPMC, HPC oder (Meth)acrylsäure-Copolymeren) oder z.B. Talkum oder anderen geeigneten pharmazeutischen

Substanzen bestehen. Ebenso können Kombinationen aus Filmbildnern und Talkum oder ähnlichen Stoffen verwendet werden.

Mischungen zur Herstellung von Tabletten aus überzogenen Partikeln werden durch Vermischen der Pellets mit geeigneten Bindemitteln für die Tablettierung, nötigenfalls der Zugabe von zerfallsfördernden Substanzen und nötigenfalls der Zugabe von Schmiermitteln zubereitet. Das Mischen kann in geeigneten Maschinen stattfinden. Ungeeignet sind Mischer, die zu Schäden an den überzogenen Partikeln führen, z. B. Pflugscharmischer. Zur Erzielung geeigneter kurzer Zerfallszeiten kann eine spezielle Reihenfolge bei der Zugabe der Hilfsstoffe zu den überzogenen Partikel erforderlich sein. Durch Vormischung mit der überzogenen Partikel mit dem Schmier- oder Formentrennmittel Magnesiumstearat kann dessen Oberfläche hydrophobisiert und somit Verkleben vermieden werden.

Zum Tablettieren geeignete Mischungen enthalten üblicherweise 3 bis 15 Gew.-% eines Zerfallshilfsmittels, z. B. Kollidon CL und z. B. 0,1 bis 1 Gew.-% eines Schmier- und Formentrennmittels wie Magnesiumstearat. Der Bindemittelanteil bestimmt sich nach dem geforderten Anteil an überzogenen Partikeln.

Typische Bindemittel sind z. B. Cellactose[®], mikrokristalline Cellulose, Calciumphosphate, Ludipress[®], Lactose oder andere geeignete Zucker, Calciumsulfate oder Stärkederivate. Bevorzugt werden Substanzen mit geringer Schüttdichte.

Typische Zerfallshilfsmittel (Sprengmittel) sind quervernetzte Stärke- oder Cellulosederivate, sowie quervernetztes Polyvinylpyrrolidon. Ebenso sind Cellulosederivate geeignet. Durch Auswahl eines geeigneten Bindemittels kann die Verwendung von Zerfallshilfsmittel entfallen.

Typische Schmier- und Formentrennmittel sind Magnesiumstearate oder andere geeignete Salze von Fettsäuren oder in der Literatur zu diesem Zweck

aufgeführte Substanzen (z.B. Laurinsäure, Calciumstearat, Talkum usw.). Bei Verwendung geeigneter Maschinen (z.B. Tablettenpresse mit externer Schmierung) oder geeigneter Formulierungen kann die Verwendung eines Schmier- und Formentrennmittels in der Mischung entfallen.

Der Mischung kann gegebenenfalls ein Hilfsmittel zur Fließverbesserung beigefügt sein (z.B. hochdisperse Kieselsäurederivate, Talkum usw.).

Das Tablettieren kann auf üblichen Tablettenpressen, Exzenter- oder Rundlauftablettenpressen erfolgen, bei Preßkräften im Bereich von 5 bis 40 kN, bevorzugt 10 - 20 kN. Die Tablettenpressen können mit Systemen zur externen Schmierung ausgestattet sein. Gegebenenfalls kommen spezielle Systeme zur Matrizenbefüllung zum Einsatz, die die Matrizenbefüllung mittels Rührflügeln vermeiden.

Unter der Auftragsmenge versteht man den Anteil der aufgesprühten Trockensubstanz des funktionellen filmbildenden Polymers in Gew.-%. Sie liegt bei über 15 bis 38, besonders bevorzugt 18 bis 36, insbesondere 20 bis 30 Gew.-% bezogen auf das Partikelgewicht.

Unter dem Partikelanteil versteht man den Gewichtsanteil der überzogenen Partikel am Gesamtgewicht der Arzneiform, der verpreßten Tabelle, in Gew.-%. Der Partikelanteil der Arzneiform liegt bei 35 - 90, besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.-%. Partikelanteile von 70 bis 90 Gew.-% lassen sich insbesondere erreichen, wenn man sogenannte weiche Kerne anstelle von Zuckerpellets einsetzt.

Die erhaltenen multipartikulären Arzneiformen, Tabletten, sollen im Freisetzungstest nach USP für 2 Stunden in künstlichem Magensaft (pH 1,0 oder pH 1,2) nicht mehr als 10 % (Arzneibuchanforderung), bevorzugt nicht mehr als 7 %, besonders bevorzugt nicht mehr als 6 % des enthaltenen Wirkstoffes freisetzen. Dies wird erreicht, wenn die Überzüge der enthaltenen

Partikel kaum oder nur sehr geringfügig während der Herstellung durch Verpressen beschädigt wurden. Eine gewisse Beschädigung der außen liegenden Partikel lässt sich dabei meist nicht völlig vermeiden. Sofern jedoch die innen liegenden Partikel weitgehend unversehrt sind, fällt dies kaum ins Gewicht. Der Zustand der Partikel kann z. B. auch durch Rasterelektronenmikroskopie untersucht werden.

Der Freisetzungstest nach USP (nach USP XXIV, Methode B, modifizierter Test für „enteric coated products,“) ist dem Fachmann bekannt. Die wesentlichen Versuchsbedingungen sind insbesondere: Paddle-Methode, 100 Umdrehungen pro Minute, 37 °C; pH 1,0 oder pH 1,2 mit 0,1 N HCl, pH 6,8 in 0,2 M Phosphatpuffer und Einstellen mit 2 N NaOH oder mit HCl.

BEISPIELE

In allen Beispielen wurde gleichermaßen ein Partikelanteil von 50 Gew.-% eingestellt. Das für den Sprühauftrag verwendete EUDRAGIT® L 30 D-55 ist eine 30%-ige wäßrige Dispersion eines Copolymers aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat. Die Gewichtsangaben beziehen sich auf die Trockensubstanz.

Beispiel 1 (erfindungsgemäß)

Bisacodylpellets

Placebopellets (z.B. Zuckerpellets, Fa. Werner)	4500,0 g
Bisacodyl	244,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	270,9 g
Triethylcitrat	8,1 g
Talkum	40,5 g
Gereinigtes Wasser	1305,0 g

Magensaftresistenter Überzug

Bisacodylpellets	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	250,0 g
Propylenglykol	50,0 g
Glycerolmonostearat	12,5 g
Tween 80	6,3 g
Gereinigtes Wasser	1275,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Bisacodylpellets	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel mit geringfügig zu niedrigem Weichmacheranteil (15 Gew.-%))

Magensaftresistenter Überzug

Bisacodylpellets aus Beispiel 1	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	250,0 g
Propylenglykol	37,5 g
Glycerolmonostearat	12,5 g
Tween 80	6,3 g
Gereinigtes Wasser	1325,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Bisacodylpellets	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 3 (Vergleichsbeispiel mit zu niedriger Auftragsmenge des Überzugs (12,5 Gew.-%))

Magensaftresistenter Überzug

Bisacodylpellets aus Beispiel 1	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	125,0 g
Propylenglykol	25,0 g
Glycerolmonostearat	6,3 g
Tween 80	3,2 g
Gereinigtes Wasser	640,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Bisacodylpellets	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 4 (erfindungsgemäß)Magensaftresistenter Überzug

Bisacodylpellets aus Beispiel 1	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	300,0 g
Propylenglykol	60,0 g
Glycerolmonostearat	15,0 g
Tween 80	7,5 g
Gereinigtes Wasser	1530,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Bisacodylpellets	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 5 (erfindungsgemäß)Magensaftresistenter Überzug

Bisacodylpellets aus Beispiel 1	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	350,0 g
Propylenglykol	70,0 g
Glycerolmonostearat	17,5 g
Tween 80	8,8 g
Gereinigtes Wasser	1785,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Bisacodylpellets	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 6

**(Vergleichsbeispiel mit nicht erfindungsgemäßem Weichmacher
(Triethylcitrat) in nicht erfindungsgemäßer Menge (10 Gew.-%))**

Magensaftresistenter Überzug

Bisacodylpellets aus Beispiel 1	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	250,0 g
Triethylcitrat	25,0 g
Talkum	125,0 g
Gereinigtes Wasser	1600,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Bisacodylpellets	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 7

**(Vergleichsbeispiel mit nicht erfindungsgemäßigem Weichmacher
(Triethylcitrat) in erfindungsgemäßer Menge (20 Gew.-%)))**

Magensaftresistenter Überzug

Bisacodylpellets aus Beispiel 1	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	250,0 g
Triethylcitrat	25,0 g
Glycerolmonostearat	12,5 g
Tween 80	6,3 g
Gereinigtes Wasser	1175,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Bisacodylpellets	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 8

**(Vergleichsbeispiel mit geringfügig zu geringer Auftragsmenge des
Überzugs (15 Gew.-%))**

Magensaftresistenter Überzug

Acetylsalicylsäurekristalle	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	150,0 g
Propylenglykol	30,0 g
Glycerolmonostearat	7,5 g
Tween 80	3,8 g
Gereinigtes Wasser	765,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Acetylsalicylsäurekristalle	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 9 (erfindungsgemäß)Magensaftresistenter Überzug

Acetylsalicylsäurekristalle	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	200,0 g
Propylenglykol	40,0 g
Glycerolmonostearat	10,0 g
Tween 80	5,0 g
Gereinigtes Wasser	1020,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Acetylsalicylsäurekristalle	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 10 (erfindungsgemäß)Magensaftresistenter Überzug

Acetylsalicylsäurekristalle	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	250,0 g
Propylenglykol	50,0 g
Glycerolmonostearat	12,5 g
Tween 80	6,3 g
Gereinigtes Wasser	1175,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Acetylsalicylsäurekristalle	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Beispiel 11 (erfindungsgemäß)Magensaftresistenter Überzug

Acetylsalicylsäurekristalle	1000,0 g
EUDRAGIT® L 30 D-55 (Trockensubstanz)	350,0 g
Propylenglykol	70,0 g
Glycerolmonostearat	17,5 g
Tween 80	8,8 g
Gereinigtes Wasser	1785,0 g

Tablettenrezeptur

Magensaftresistent überzogene Acetylsalicylsäurekristalle	500,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Ergebnisse im Freisetzungstest nach USP:

	Freigabe von Wirkstoff, unverpreßte Pellets [%]	Freigabe von Wirkstoff, aus Tabletten [%]
2 Stunden in Magensaft, pH 1,0:		
Beispiel 1	< 2%	6,4%
Vergleichs-Beispiel 2	< 2%	11,3%
Vergleichs-Beispiel 3	< 2%	24,0%
Beispiel 4	< 2%	4,7%
Beispiel 5	< 2%	2,8%
Vergleichs-Beispiel 6	< 2%	24,7%
Vergleichs-Beispiel 7	< 2%	23,8%
Vergleichs-Beispiel 8	4,2%	13,3%
Beispiel 9	2,2 %	6,6%
Beispiel 10	< 2%	2,3%
Beispiel 11	< 2%	< 2%

Arzneibuchanforderung: Weniger als 10% Wirkstofffreigabe nach 2 Stunden in 0,1 N HCl.

	Wirkstoff	Auftrags- menge Polymer	WM Typ	WM Anteil	Trenn- mittel Typ	Trenn- mittel Anteil
Beispiel 1	Bisacodyl	25%	PG	20%	GMS	5%
Vgl.-Bsp 2	Bisacodyl	25%	PG	15%	GMS	5%
Vgl.-Bsp 3	Bisacodyl	12,5%	PG	20%	GMS	5%
Beispiel 4	Bisacodyl	30%	PG	20%	GMS	5%
Beispiel 5	Bisacodyl	35%	PG	20%	GMS	5%
Vgl.Bsp 6	Bisacodyl	25%	TEC	10%	Talkum	50%
Vgl.Bsp 7	Bisacodyl	25%	TEC	20%	GMS	5%
Vgl.Bsp 8	ASS	15%	PG	20%	GMS	5%
Beispiel 9	ASS	20%	PG	20%	GMS	5%
Beispiel 10	ASS	25%	PG	20%	GMS	5%
Beispiel 11	ASS	35%	PG	20%	GMS	5%

ASS = Acetylsalicylsäure

GMS = Glycerolmonostearat

PG = Propylenglykol

TEC = Triethylcitrat

WM = Weichmacher

Auftragsmenge:

Polymertrockensubstanz bezogen auf eingesetzte Partikel

WM/Trennmittel Anteil: bezogen auf Polymertrockensubstanz

Pelletanteil: 50% bezogen auf Tablettenendmasse als Standard

PATENTANSPRÜCHE

1. Multipartikuläre Arzneiform hergestellt aus mit üblichen Bindemitteln verpreßten Partikeln, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten und mit einem magensaftresistenten Überzug aus einem (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat überzogen sind,

dadurch gekennzeichnet,

daß im Überzug mehr als 15 und bis zu 50 Gew.-% des Weichmachers Propylenglykol bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymer enthalten sind und der Partikelanteil der Arzneiform 35 - 90 Gew.-% bei einer Auftragsmenge des Überzugs von mehr als 15 und bis zu 38 Gew.-% bezogen auf das Partikelgewicht beträgt.

2. Multipartikuläre Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die überzogenen Partikel den Wirkstoff im Innern in Form Wirkstoffkristallen oder in Form von mit dem pharmazeutischen Wirkstoff überzogenen Pellets enthalten.
3. Multipartikuläre Arzneiform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Wirkstoffe aus den Wirkstoffklassen der Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Antagonisten, Antirheumatika, Schmerzmittel, Pflanzenextrakte, Antibiotika, Proteine, Antigene, Antikörper und/oder Hormone enthalten sind.

4. Multipartikuläre Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Omeprazol, Omeprazol-Salze, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Enzyme, insbesondere die Enzyme Bromelain, Pankreatin oder Trypsin, Lithium, Rutosid, Valproinsäure, ZnOrotat, 5-Aminosalicylsäure, Aspartat, Knoblauch, Bisacodyl, Natriumfluorid, Sulfasalazin, Budenosid, Pflanzenextrakte oder Antibiotika enthalten sind.
5. Verfahren zur Herstellung von multipartikulären Arzneiformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Verpressen von pharmazeutisch üblichen Bindemitteln zusammen mit wirkstoffhaltigen Partikeln, die mit einem magensaftresistenten (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat überzogen sind dadurch gekennzeichnet, daß man dem Überzug mehr als 15 und bis zu 50 Gew.-% des Weichmachers Propylenglykol bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymer zusetzt, den Partikelanteil der Arzneiform 35 - 90 Gew.-% einstellt bei einer Auftragsmenge des Überzugs von mehr als 15 und bis zu 38 Gew.-% bezogen auf das Partikelgewicht einstellt.
6. Verwendung des Weichmachers Propylenglykol in einer Menge von mehr als 15 und bis zu 50 Gew.-% in Kombination mit einem (Meth)acrylat-Copolymer, aus 40 bis 60 Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat zur Herstellung einer wirkstoffhaltigen, multipartikulären Arzneiform mit einem Partikelanteil von 35 - 90 Gew.-% bei einer Auftragsmenge des Überzugs von mehr als 15 und bis zu 38 Gew.-% bezogen auf das Partikelgewicht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/22 A61K9/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, PASCAL, EMBASE, INSPEC, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DECHESNE, J. P.: "A new enteric tablet of acetylsalicylic acid. I. Technological aspects" INT. J. PHARM. (1987), 37(3), 203-9 , XP001022383 the whole document	1-6
X	WO 96 04907 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;MERRIFIELD DAVID ROY (GB); WHITE STEVEN (G) 22 February 1996 (1996-02-22) page 2, line 31 -page 4, line 7; examples 1,3	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2001

Date of mailing of the international search report

20/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zimmer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09042

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9604907	A	22-02-1996	WO 9604907 A1	22-02-1996
			EP 0776205 A1	04-06-1997
			JP 10504295 T	28-04-1998
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09042

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/22 A61K9/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, PASCAL, EMBASE, INSPEC, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DECHESNE, J. P.: "A new enteric tablet of acetylsalicylic acid. I. Technological aspects" INT. J. PHARM. (1987), 37(3), 203-9 , XP001022383 das ganze Dokument	1-6
X	WO 96 04907 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;MERRIFIELD DAVID ROY (GB); WHITE STEVEN (G) 22. Februar 1996 (1996-02-22) Seite 2, Zeile 31 -Seite 4, Zeile 7; Beispiele 1,3	1-6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. November 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/11/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zimmer, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09042

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9604907 A	22-02-1996	WO 9604907 A1	22-02-1996
		EP 0776205 A1	04-06-1997
		JP 10504295 T	28-04-1998
